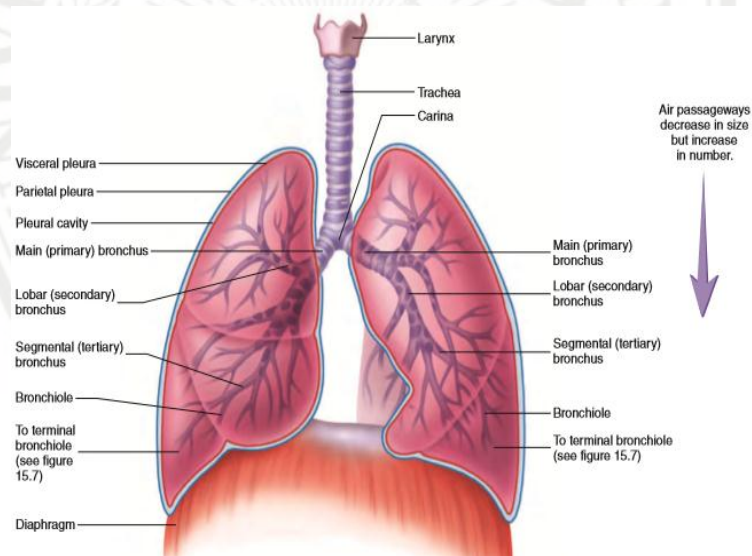


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Paru

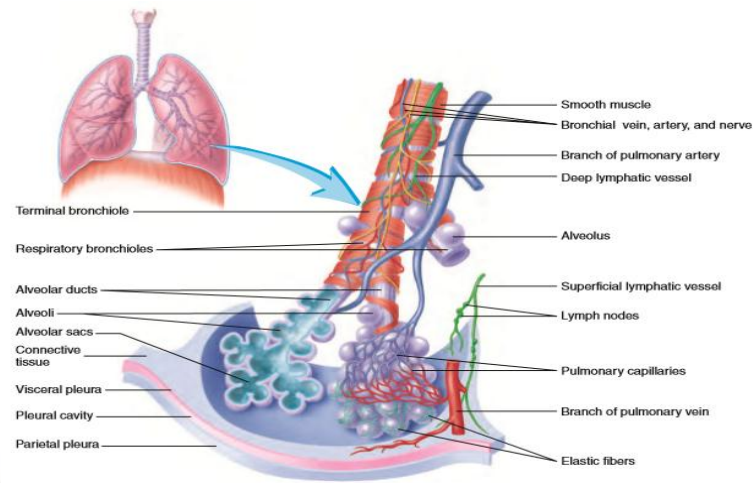
Paru-paru merupakan organ utama respirasi. Paru-paru berfungsi sebagai pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah, regulasi pH darah, dan pelindung diri dari beberapa patogen. Bentuk paru-paru yaitu kerucut yang bertumpu pada diafragma dengan panjang apex superior adalah 2.5 cm di atas klavikula. Paru kanan memiliki 3 lobus yang disebut superior, medialis dan inferior. Masing-masing lobus terpisah satu sama lain oleh fisura. Tiap lobus terbagi menjadi segmen bronkopulmonal yang dipisahkan satu sama lain oleh dan saling berhubungan oleh jaringan ikat septa. Terdapat 9 segmen bronko pulmonal di bagian paru sebelah kiri dan 10 di paru bagian kanan.



Gambar 2.1 Anatomi Paru

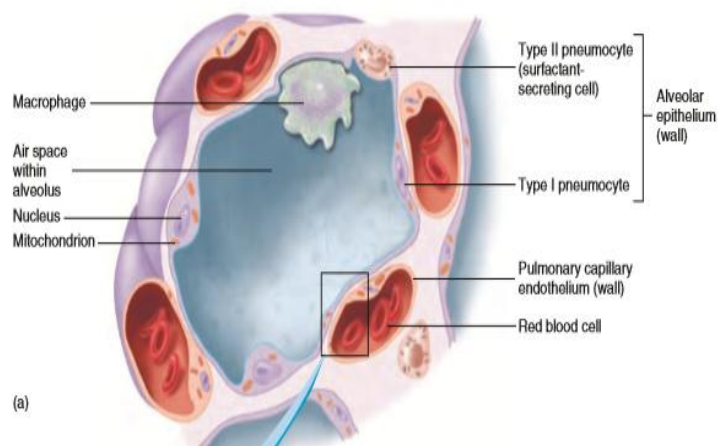
Bronkus yang utama bercabang seperti pohon membentuk *lobar bronkus* (bronkus sekunder) dan *segmental bronkus* (bronkus tersier). Bronkus primer terdiri atas 2 di paru sebelah kiri dan 3 di paru sebelah kanan. Bronkus tersier membentuk bronkiolus yang pada akhirnya membentuk percabangan terkecil dan terakhir yang disebut bronkus terminal. Selanjutnya terminal bronkus dibagi atas

respirasi bronkiolus dimana setiap respirasi bronkiolus membentuk saluran alveolar yang terdiri dari kantung alveolus.



Gambar 2.2 Bronkiolus dan Alveoli

Membran respiratori dari paru berfungsi sebagai pertukaran gas meliputi air dan darah. Membran respiratori terdiri dari 6 lapisan yaitu lapisan tipis dari alveolus cair, epitelium alveolar yang mengandung dari epitelium *squamous* sederhana, membran basal dari epitelium alveolar, ruang interstitial space, membran basal dari endothelium kapiler dan endotelium kapiler yang mengandung epitelium *squamous* sederhana. (Cinnamon L. *et al*, 2016)



Gambar 2.3 Alveolus dan Respirasi Membran

2.2 Definisi Tuberkulosis

Tuberculosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* dan 7 spesies mikobakteri lain sangat berkaitan (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. Canetti* dan *M. mungi*). Bakteri ini lebih dikenal dengan sebutan *M. tuberculosis* kompleks. Hampir semua spesies ini ditemukan dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Namun, sebagian besar kasus TB disebabkan oleh *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* dikenal sebagai basil tuberculosis (karena menyebabkan lesi) sehingga dapat disebut sebagai *tubercles* atau Basil Tahan Asam (BTA) (CDC, 2013).

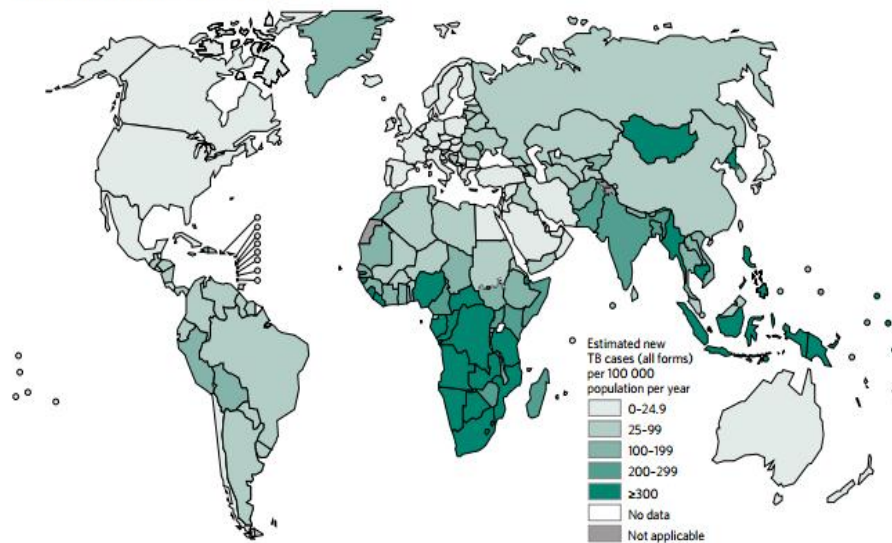
Menurut Wells Barbara G., et.al., 2015, tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini bisa tidak berkembang, secara progresif menjadi infeksi laten atau menjadi penyakit aktif.

Bakteri penyebab TB paling sering menyerang paru-paru (TB Paru) dan beberapa bagian tubuh lain (TB Ekstra Paru). Penyakit ini menyebar atau menular ketika orang yang menderita penyakit TB mengeluarkan bakteri ke udara di saat orang tersebut batuk misalnya (WHO, 2016).

2.3 Epidemiologi Tuberkulosis

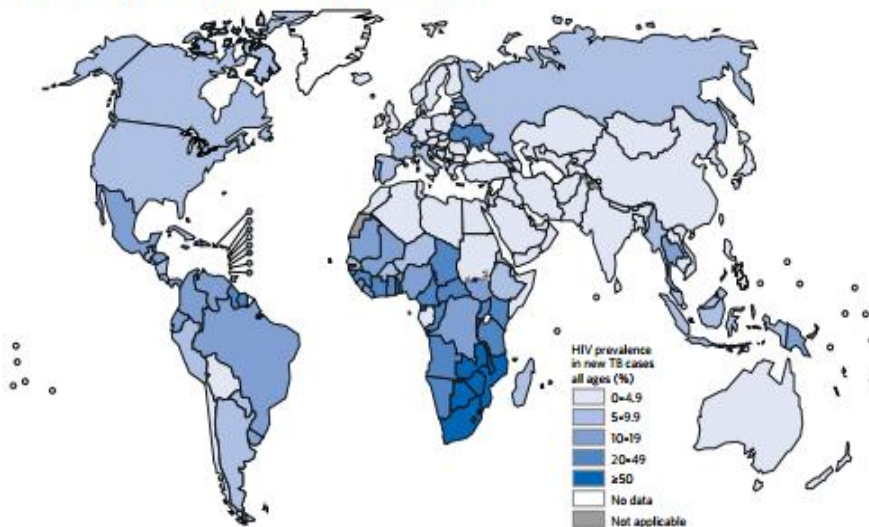
Tuberkulosis merupakan peringkat ke-10 penyakit yang mematikan di dunia. Secara global *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa insiden kasus TB di tahun 2015 terdapat 10.4 juta (kisaran, 8.7 juta-12.2 juta), atau setara dengan 142 kasus pada setiap 100.000 populasi (**Gambar 2.4**). Sebigain besar kasus terbesar terjadi di Asia (61%) dan bagian Afrika (26%). Enam negara yang diperkirakan memiliki kasus insiden terbesar di tahun 2015 adalah India, Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan. India, Cina dan Indonesia memiliki angka kejadian yang terbesar yaitu 45% dari negara yang lain. Perkiraan 11% (kisaran 9%-14%) insiden TB pada tahun 2015 terjadi pada orang-orang dengan penderita HIV. Kasus koinfeksi HIV terbesar terjadi di negara-negara wilayah Afrika (**Gambar 2.5**).

Estimated TB incidence rates, 2015



Gambar 2.4 Angka Insidensi TB di Dunia (WHO, 2016)

Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2015



Gambar 2.5 Angka Insidensi TB dengan HIV (WHO, 2016)

Pada tahun 2000-2015 secara global WHO memperkirakan terjadi penurunan insiden TB baik secara absolut maupun perkapita. Laju penurunan yang terjadi antara tahun 2000-2015 yaitu 14% dan 1.5% antara tahun 2014-2015. Laju penurunan insidensi TB yang cepat terjadi wilayah Eropa (3.3% per tahun 2014-2015). Angka kematian TB diperkirakan pada tahun 2015 untuk 6 wilayah dengan angka insidensi TB tertinggi serta 30 negara lain. Angka

kematian TB dengan tanpa HIV di tahun 2015 yaitu 1.4 juta (1.2 juta-1.6 juta), sedangkan angka kematian TB dengan HIV positif yaitu berkisar 0.39 juta (0.32 juta-0.46 juta). Penurunan angka kematian TB dengan tanpa HIV terjadi penurunan yang cukup signifikan yaitu 1.8 juta di tahun 2000 menjadi 1.4 juta di tahun 2015 (WHO, 2016).

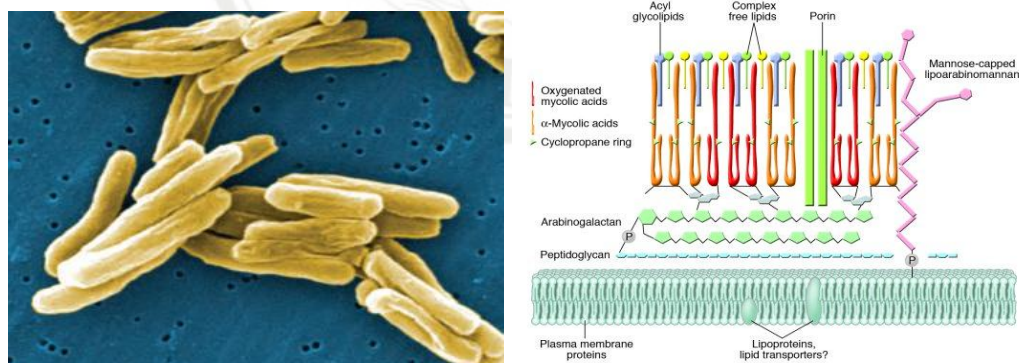
Indonesia merupakan negara yang memiliki angka insidensi TB tertinggi. Pada tahun 2014, ditemukan jumlah kasus baru dengan BTA+ sebanyak 176.677 kasus, namun terjadi penurunan dibandingkan dengan tahun 2013 yang sebesar 196.310 kasus. Kasus tertinggi dilaporkan terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Kasus baru BTA+ di tiga provinsi tersebut sebesar 40% dari jumlah seluruh kasus baru di Indonesia. Menurut hasil Riskesdas 2013, prevalensi TB berdasarkan diagnosis sebesar 0,4% dari jumlah penduduk. Menurut provinsi, prevalensi TB paru tertinggi berdasarkan diagnosis yaitu Jawa Barat sebesar 0,7%, DKI Jakarta dan Papua masing-masing sebesar 0,6%. Provinsi Riau, Lampung, dan Bali merupakan provinsi dengan prevalensi TB paru terendah berdasarkan diagnosis yaitu masing-masing sebesar 0,1% (Kemenkes RI, 2014). Angka keberhasilan pengobatan (*success rate*) pada tahun 2014 sebesar 74% atau turun dari 91% dari tahun 2009 (Kemenkes, 2015). Sebanyak 28 provinsi di Indonesia belum dapat mencapai angka penemuan kasus (CDR) 70% dan hanya 5 provinsi menunjukkan pencapaian 70% CDR dan 85% kesembuhan dengan angka nasional proporsi kasus relaps dan gagal pengobatan di bawah 2% (Kemenkes, 2011).

2.4 Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman dari kelompok *Mycobacterium* yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Terdapat beberapa spesies *Mycobacterium*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. leprae* dan sebagainya yang juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA) (Kemenkes RI, 2014). *Mycobacterium tuberculosis* berasal dari partikel udara yang disebut dengan “*droplet nuclei*” dengan diameter 1-5 mikron. Penularan “*droplet nuclei*” dihasilkan ketika orang yang memiliki penyakit TB paru atau laring kemudian batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi (CDC, 2013).

Secara umum sifat kuman TB *Mycobacterium tuberculosis* adalah berbentuk batang dengan panjang 1-10 mikron, lebar 0.2-0.6 mikron, bersifat tahan asam, tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama pada suhu antara 4°C sampai minus 70°C, peka terhadap panas, sinar matahari dan sinar ultraviolet dan bersifat dormant (tidur/tidak berkembang). Sebagian besar kuman akan mati bila terpapar langsung oleh sinar ultraviolet dalam waktu beberapa menit dan bila dalam dahak pada suhu antara 30°C - 37°C akan mati dalam waktu beberapa menit (Kemenkes, 2014). Kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan penyebab TB adalah kuman yang bersifat aerobik, sehingga mudah berkembang di dalam paru, terlebih di daerah apeks karena pO_2 alveolus paling tinggi (PDPI, 2006). *Mycobacterium tuberculosis* juga mampu bertahan hidup di lingkungan yang kekurangan oksigen (Katalinic-Jankovic V. *et.al.*, 2012).

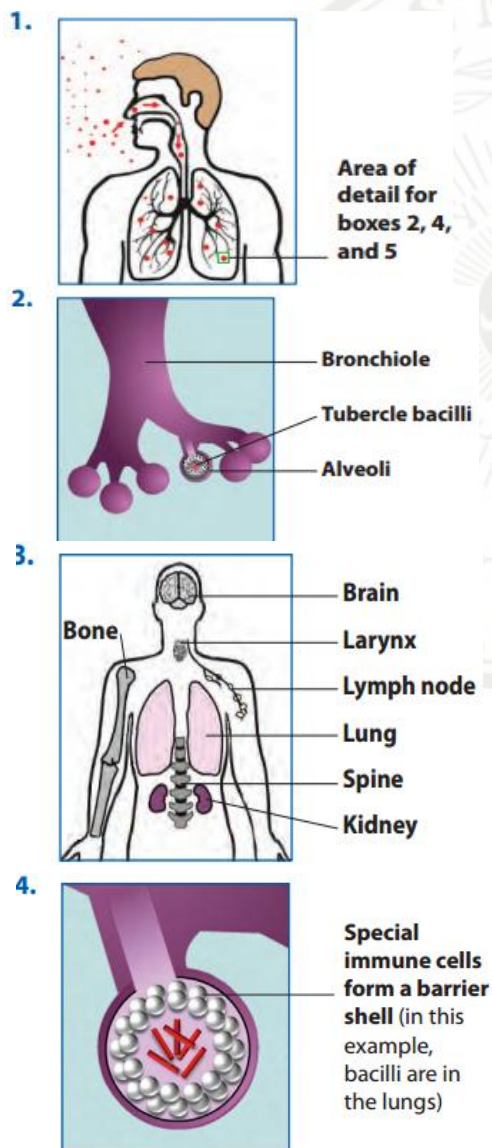
Dinding sel mikobakteri terdiri dari tiga inti makromolekul yang saling berikatan satu sama lain (peptidoglikan, arabinogalaktan, dan asam mikolat), terdiri juga atas lipopolisakarida, lipoarabinomannan (LAM) seperti pada **Gambar 2.6** (Robert L. *et al.*, 2013). Dinding sel *M.tuberculosis* mengandung lemak yang tinggi sehingga kuman ini bersifat impermeabilitas dan resistan terhadap agen antimikroba (Katalinic-Jankovic V. *et.al.*, 2012).



Gambar 2.6. Kuman dan Struktur Dinding Sel *Mycobacterium tuberculosis*

2.5 Patogenesis Tuberkulosis

Infeksi terjadi ketika seseorang menghirup “*droplet nuclei*” yang mengandung basil tuberkulosis yang kemudian mencapai alveoli paru-paru. Basil tuberkel ini kemudian ditangkap oleh makrofag di alveolar, mayoritas basil kemudian hancur atau terhambat (**Gambar 2.7**). Sejumlah kecil basil juga dapat berkembang biak di intraseluler yang kemudian akan terlepas ketika makrofag mati. Basil dapat menyebar dengan melewati saluran limfatik atau melalui aliran darah menuju ke jaringan yang lebih jauh dan organ (termasuk area tubuh dimana penyakit TB yang memungkinkan untuk berkembang biak: daerah kelenjar getah bening, apex dari paru, ginjal, otak, dan tulang) (CDC, 2013).

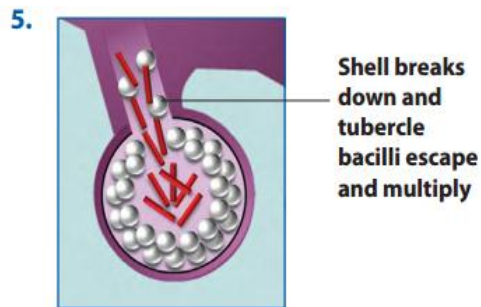


Droplet nuklei yang mengandung basil tuberkel yang dihirup masuk ke dalam paru-paru dan berjalan menuju alveoli.

Basil tuberkel berkembang biak dan memperbanyak diri di alveoli.

Sebagian kecil basil tuberkel masuk ke dalam aliran darah, dan menyebar keseluruh tubuh. Basil tuberkel memungkinkan menuju ke bebarapa bagian tubuh, yang mudah untuk berkembang biak seperti (otak, laring, kelenjar getah bening, paru, tulang belakang, dan ginjal).

Dalam waktu 2-8 minggu, makrofag menangkap dan mengelilingi basil tuberkel. Makrofag akan membentuk dinding pembatas yang disebut dengan granuloma, untuk menjaga agar bakteri tidak keluar dan tidak berkembang biak (Tuberkulosis Laten).



Jika sistem imun tidak dapat bertahan atau sistem imun lemah maka basil tuberkel akan dengan mudah untuk memperbanyak diri secara cepat (penyakit TB). Proses ini dapat terjadi di area tubuh yang berbeda, seperti paru, ginjal, otak, dan tulang.

Gambar 2.7 Patogenesis Penyakit Tuberkulosis
(Sumber: CDC, 2013)

2.6. Klasifikasi Tuberkulosis

2.6.1 Definisi pasien TB

2.6.1.1. **Pasien TB terkonfirmasi pemeriksaan Bakteriologis** adalah seorang pasien TB yang dikelompokkan berdasar hasil pemeriksaan contoh uji biologinya dengan pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan atau tes diagnostik cepat yang direkomendasi oleh Kemenkes RI (misalnya: GeneXpert). Termasuk dalam kelompok pasien ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien TB paru BTA positif
- b. Pasien TB paru hasil biakan *M.tuberculosis* positif
- c. Pasien TB paru hasil tes cepat *M.tuberculosis* positif
- d. Pasien TB ekstraparu terkonfirmasi secara bakteriologis, baik dengan BTA, biakan maupun tes cepat dari contoh uji jaringan yang terkena.
- e. TB anak yang terdiagnosis dengan pemeriksaan bakteriologis

2.6.1.2. **Pasien TB terdiagnosis secara Klinis** adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria terdiagnosis secara bakteriologis tetapi didiagnosis sebagai pasien TB aktif oleh dokter, dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB. Termasuk dalam kelompok pasien ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien TB paru BTA negatif dengan hasil pemeriksaan foto toraks mendukung TB.

- b. Pasien TB ekstraparu yang terdiagnosis secara klinis maupun laboratoris dan histopatologis tanpa konfirmasi bakteriologis.
- c. TB anak yang terdiagnosis dengan sistim skoring.

2.6.2. Lokasi anatomi dari penyakit

- 2.6.2.1. **Tuberkulosis paru** adalah tuberkulosis yang terjadi pada parenkim (jaringan) paru.
- 2.6.2.2. **Tuberkulosis ekstra paru** adalah tuberkulosis yang terjadi pada organ selain paru, misalnya : pleura, kelenjar limfa, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang.

2.6.3. Riwayat pengobatan sebelumnya

- 2.6.3.1. **Pasien baru** adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan.
- 2.6.3.2. **Pasien kambuh** adalah pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini terdiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis.
- 2.6.3.3. **Pasien gagal** adalah pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir. Banyak faktor yang menyebabkan pasien mengalami kegagalan (BTA tetap positif). Menurut Dooley K.E. et.al., 2011 dan Yasin M. et.al., 2016 faktor resiko pada pasien gagal adalah infeksi HIV, diabetes mellitus, berat badan menurun, jumlah bakteri yang tinggi, durasi pengobatan yang pendek, resistensi obat, sosiodemografi, perokok, alkohol, kualitas obat yang rendah, kurangnya edukasi dari tenaga kesehatan, serta kepatuhan pasien. Menurut WHO pasien gagal juga disebabkan karena efek samping dari OAT. Pasien yang mengalami kegagalan dapat diberikan obat secara injeksi atau regimen OAT lini kedua (Kang H.K. et.al., 2016).
- 2.6.3.4. **Pasien putus berobat** adalah pasien yang pernah menelan OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut atau dinyatakan tidak dapat dilacak pada akhir pengobatan.

- 2.6.3.5. **Pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya** adalah pasien yang tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas
- 2.6.4. Hasil pemeriksaan uji kepekaan obat
- 2.6.4.1. **Mono resistan (TB MR)** adalah resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja
- 2.6.4.2. **Poli resistan (TB PR)** adalah resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid dan Rifampisin secara bersamaan
- 2.6.4.3. **Multi drug resistan (TB MDR)** adalah resistan terhadap Isoniazid dan Rifampisin secara bersamaan
- 2.6.4.4. **Extensive drug resistan (TB XDR)** adalah TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin)
- 2.6.4.5. **Resistan Rifampisin (TB RR)** adalah resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional).
- 2.6.5. Status HIV
- 2.6.5.1. **Kasus TB dengan HIV positif** adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang memiliki hasil positif untuk tes infeksi HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB atau memiliki bukti dokumentasi bahwa pasien telah terdaftar di register HIV atau obat antiretroviral (ARV) atau praterapi ARV.
- 2.6.5.2. **Kasus TB dengan HIV negatif** adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang memiliki hasil negatif untuk tes HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB. Bila pasien ini diketahui HIV positif di kemudian hari harus disesuaikan klasifikasinya.
- 2.6.5.3. **Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui** adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi telah terdaftar dalam register

HIV. Bila pasien ini diketahui HIV positif dikemudian hari harus disesuaikan klasifikasinya (Kemenkes, 2013).

2.7. Manifestasi Klinis Tuberkulosis

Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun lebih dari 1.5 kg tiap bulannya, malaise (badan terasa tidak nyaman), berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, dan demam meriang lebih dari satu bulan. Suhu tubuh pada TB paru tidak teratur tapi biasanya lebih dari 38.5° C selama lebih 2 minggu (Kemenkes, 2014).

2.8. Diagnosis Tuberkulosis

Kriteria penegakan diagnosis untuk TB paru berdasarkan Menteri Kesehatan tahun 2014 adalah sebagai berikut:

- a. Dalam upaya pengendalian TB secara nasional, maka diagnosis TB paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis langsung biakan dan tes cepat.
- b. Apabila pemeriksaan secara bakteriologis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidak-tidaknya pemeriksaan foto toraks) yang sesuai dan ditetapkan oleh dokter yang telah terlatih TB.
- c. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.
- d. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberi gambaran yang spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadinya *overdiagnosis* atau *underdiagnosis*
- e. Tidak dibenarkan mendiagnosa TB hanya dengan pemeriksaan tuberkulin

Pemeriksaan Dahak Mikroskopis Langsung

- a. Untuk kepentingan diagnosis dengan cara pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung, terduga pasien TB diperiksa contoh uji dahak SPS (Sewaktu – Pagi – Sewaktu);

- b. Ditetapkan sebagai pasien TB apabila minimal (satu) dari pemeriksaan contoh uji dahak SPS hasilnya BTA positif.

2.9. Faktor Resiko Tuberkulosis

Penyebab terjadinya tuberkulosis dikarenakan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu:

a. HIV

Koinfeksi HIV adalah faktor resiko imunosupresif yang paling poten untuk mengembangkan penyakit TB. Koinfeksi HIV memperburuk penyakit TB sedangkan TB mempercepat replikasi virus HIV. Sel kekebalan tubuh manusia yang berperan penting dalam pertahanan *M.tuberculosis* akan melemah dengan adanya infeksi HIV.

b. Faktor lingkungan/kedekatan dengan kasus infeksi

Tuberculosis dapat menular jika berdekatan dengan penderita yang sedang mengalami infeksi. Contohnya dalam rumah tangga maupun di luar rumah tangga, pemberi pelayanan kesehatan atau tenaga kesehatan. Resiko penularan lebih tinggi untuk terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

c. Malnutrisi

Penelitian menunjukkan bahwa kekurangan gizi dapat meningkatkan resiko TB karena respon kekebalan tubuh terganggu. Penyakit TB juga dapat menyebabkan kekurangan gizi karena nafsu makan menurun dan terjadi perubahan proses metabolisme.

d. Usia Muda

Anak-anak kurang dari 2 tahun beresiko untuk terinfeksi TB yang berasal dari rumah tangga sedangkan di atas 2 tahun berasal dari masyarakat.

e. Diabetes Mellitus

Penelitian systematic review membandingkan 13 studi, meneliti hubungan antara diabetes dan TB menemukan bahwa pasien diabetes memiliki sekitar tiga kali lipat peningkatan resiko TB untuk berkembang bila dibandingkan dengan yang tidak mengalami diabetes. Studi yang dilakukan oleh Alisjahbana et al., juga menunjukkan bahwa pasien dengan TB dan DM terjadi peningkatan BTA positif 22,2% pada akhir pengobatan

dibandingkan dengan mereka yang tidak terkena diabetes hanya 6,9%. Diabetes secara langsung dapat merusak respon imun yang bawaan maupun yang adaptif dan juga akan mempercepat proliferasi TB. Diabetes menyebabkan terjadinya penurunan produksi IFN- γ dan sitokin lain.

f. Sosial ekonomi dan faktor sosial

Orang yang dengan status ekonomi rendah akan beresiko terkena TB. Hal ini disebabkan karena gizi yang buruk, polusi udara dalam ruangan serta penyebab lain yang memungkinkan. Seseorang dengan status ekonomi rendah memiliki kemungkinan ada pada kondisi yang ramai atau penduduk yang padat dan kurangnya ventilasi udara sehingga beresiko tinggi terkena penyakit TB karena kondisi hidup yang penuh dengan sesak.

g. Merokok

Kandungan nikotin dalam rokok dapat menyebabkan gangguan klirens dari sekresi mukosa, menurunnya kemampuan fagositosis dari makrofag serta menurunkan respon imun dan/atau CD4⁺ limfopenia.

h. Alkohol

Studi penelitian *systematic review* menunjukkan bahwa seseorang yang meminum alkohol lebih dari 40 g per hari beresiko kuat untuk penyakit TB. Hal ini disebabkan karena alkohol dapat menyebabkan perubahan dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya sinyal molekul yang bertanggung jawab terhadap produksi sitokin. (Narasimhan P. et.al., 2013).

2.10. Komplikasi Tuberkulosis

a. TB paru

- Atektasis adalah gangguan perkembangan paru yang disebabkan berkurangnya pertukaran udara perifer didalam paru. Gejala dari atelektasis adalah sesak nafas, batuk, demam, retraksi dinding dada dan suara nafas paru yang melemah.
- Hemoptisis (batuk darah) adalah ekpektorasi darah atau dahak berdarah berasal dari saluran napas di bawah pita suara.
- Fibrosis adalah jaringan parut yang terbentuk sebagai akibat dari peradangan terus menerus dalam hati.

- Bronkiektasis adalah penyakit saluran napas kronik ditandai dengan dilatasi abnormal yang permanen disertai rusaknya dinding bronkus.
 - Pneumotoraks adalah kondisi dimana terdapat udara bebas dalam rongga pleura. Insiden pneumotoraks sulit diketahui karena episodenya banyak yang tidak diketahui. Umumnya pria lebih banyak dari wanita.
- b. TB ekstraparu
- Pleuritis merupakan peradangan yang terjadi pada organ pleura.
 - Efusi pleura adalah akumulasi cairan yang bertambah pada ruang pleura antara lapisan pleura parietal dan pleura viseral paru.
 - Perikarditis adalah peradangan perikardium parietalis, viseralis atau keduanya.
 - Peritonitis adalah peradangan akut atau kronis peritoneum, selaput yang melapisi rongga perut, dan mencakup organ visceral atau juga dikenal sebagai akut abdomen.
 - TB kelenjar limfe
- c. Kor Pulmonal disebut juga *Pulmonary Heart Disease* adalah suatu kondisi [gagal jantung](#) sisi kanan (bilik kanan) dimana terjadi perubahan struktur atau fungsi dengan penyebab primer (diakibatkan) kelainan paru yang kronik yang dapat berupa hipertensi pulmonal yang disebabkan oleh penyakit pembuluh darah paru atau parenkim paru (Permenkes, 2014).

2.11. Terapi Farmakologi Tuberkulosis

Tujuan pengobatan TB adalah menyembuhkan pasien serta memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup, mencegah terjadinya kematian atau dampak buruk selanjutnya yang disebabkan oleh penyakit TB, mencegah terjadinya kekambuhan, dan mencegah atau menurunkan penularan TB. Pengobatan TB memiliki prinsip dalam hal pemberian terapi terhadap penderita TB. Prinsip-prinsip dalam pengobatan TB yang harus dipenuhi yaitu:

1. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat dan minimal mengandung 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi.

2. Diberikan secara teratur dan dalam dosis yang tepat serta diawasi oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) sampai selesai pengobatan untuk menghindari ketidakpatuhan pasien.
3. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama yang terbagi atas tahap awal dan tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.

Terapi tuberkulosis diberikan selama 6-8 bulan, yang terdiri dari 2 kelompok obat yaitu OAT lini pertama yang terdiri dari Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol dan Streptomisin dan lini kedua yang terdiri dari Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin, Floroquinolon, Asam Para Amino Salisilat, Sikloserin dan Etionamid. Lini kedua digunakan ketika bakteri resistan terhadap satu atau dua obat pada lini pertama. Umumnya, efektivitas lini kedua lebih rendah dan lebih toksik daripada lini pertama (Sarkar S., *et.al*, 2016).

Penggunaan rifampisin dan isoniazid memungkinkan pengobatan dipersingkat yaitu 18 bulan menjadi 9 bulan dan dengan penambahan pirazinamid pada tahap intensif pengobatan lebih dipersingkat yaitu 6 bulan, sehingga pengobatan standar pada tahap intensif adalah setidaknya isoniazid, rifampisin dan pirazinamid yang kemudian dilanjutkan dengan tahap lanjutan setidaknya isoniazid dan rifampisin. Efektivitas terapi OAT akan lebih baik bila dikombinasikan. Aktivitas OAT bekerja pada beberapa mekanisme, yaitu aktivitas bakterisida (kemampuannya dalam membunuh bakteri), aktivitas strelisasi (kemampuan untuk membunuh bakteri yang persisten atau non replikasi) (Horsburgh C.R. *et.al.*, 2015).

2.11.1. Tahap-Tahap Pemberian OAT

2.11.1.1. **Tahap Intensif**

Tahap intensif adalah pengobatan yang diberikan setiap hari yang dimaksudkan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien secara efektif dan untuk meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan pada tahap awal ini diberikan dalam jangka waktu 2 bulan. Jika pengobatan dilakukan secara teratur, penularan kuman TB akan menurun selama 2 minggu setelah pengobatan (Kemenkes 2014). Tahap intensif menyebabkan BTA positif menjadi negatif sehingga penularan tidak terjadi. BTA

memungkinkan tetap positif pada akhir tahap intensif, sehingga pengobatan dapat diperpanjang selama 1 bulan (Kayigamba F.R. *et.al.*, 2012). 2 bulan pertama pada tahap ini merupakan terapi yang efektif. Kuman hidup dalam dahak dimana menunjukkan karakteristik yaitu “*biphasic kill curve*” yaitu bakteri yang terdiri dari dua subpopulasi yang memiliki kerentanan yang berbeda. Subpopulasi pertama bersifat mati secara cepat dan subpopulasi yang kedua bersifat mati, replikasi secara perlahan dan non replikasi atau sering disebut dengan “persisten” sehingga dalam jangka waktu pendek dibutuhkan terapi kombinasi agar lebih efektif (Horsburgh C.R. *et.al.*, 2015).

Tahap intensif terdiri dari 4 obat yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol. Etambutol boleh tidak diberikan pada tahap intensif jika pada awal pengobatan telah dilakukan uji kepekaan obat dan menunjukkan isolat pasien rentan terhadap kedua obat yaitu isoniazid dan rifampisin, sehingga pengobatan terdiri dari isoniazid, rifampisin dan pirazinamid. Etambutol dapat dihentikan segera jika selama pengobatan isolat pasien rentan terhadap isoniazid dan rifampisin (Nahid Y. *et.al.*, 2016)

2.11.1.2. Tahap Lanjutan

Tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa – sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman persister sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Pada tahap ini diberikan selama 4 bulan dan di anjurkan untuk setiap hari (Kemenkes, 2014).

2.11.2. Kategori Pemberian OAT

Tabel II.1 Kategori Pemberian OAT (Kemenkes, 2014)

Kategori OAT	Kriteria Pasien	Regimen Pengobatan	
		Tahap Intensif	Tahap Lanjutan
Kategori 1	a. Pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis.	2(HRZE)	4(HR)3
	b. Pasien TB paru terdiagnosis klinis		
	c. Pasien TB ekstra paru		
Kategori 2	a. Pasien kambuh	2(HRZE)S / (HRZE)	5(HR)3E3)
	b. Pasien gagal pada pengobatan dengan paduan OAT kategori 1 sebelumnya		
	c. Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (lost to follow-up)		
Kategori Anak	-	2(HRZ) atau 2HRZA(S)	4(HR) atau 4-10HR

Regimen pengobatan TB diberikan dengan menggunakan istilah-istilah tertentu yang menunjukkan jenis obat yang diberikan, tahap pengobatan, lama pengobatan, serta frekuensi pemberian OAT. Contoh, 2HRZE/4H₃R₃ atau 2HRZES/HRZE. Maksud dari istilah-istilah tersebut adalah sebagai berikut:

H = Isoniazid R = Rifampisin Z = Pirazinamid
E = Etambutol S = Streptomisin

Untuk angka-angka tersebut menunjukkan lama pengobatan dan frekuensi penggunaan OAT. Contoh yang pertama 2HRZE/4H₃R₃ artinya yaitu pengobatan TB terbagi atas tahap intensif dan tahap lanjutan. Pada tahap intensif (2HRZE) pengobatan diberikan setiap hari untuk semua jenis OAT selama 2 bulan dan untuk tahap lanjutan (4H₃R₃) diberikan 3 kali dalam seminggu selama 4 bulan untuk semua jenis OAT (Kemenkes, 2014).

Pemberian OAT terhadap penderita tuberkulosis diberikan berdasarkan kategori tertentu. Kategori pemberian OAT terbagi atas 3 kategori yang meliputi :

2.11.2.1. Kategori 1 : 2(HRZE) / 4(HR)3

Tahap intensif terdiri dari HRZE yang diberikan setiap hari selama 2 bulan yang selanjutnya diteruskan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari HR diberikan tiga kali dalam seminggu selama 4 bulan.

Tabel II.2 Dosis OAT Kategori 1 (Kemenkes, 2014)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniasid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	Jumlah hari/kali menelan obat
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48

2.11.2.2. Kategori 2 : 2(HRZE)S / (HRZE) / 5(HR)3E3)

Tahap intensif diberikan selama 3 bulan, yang terdiri dari HRZE yang diberikan setiap hari selama 2 bulan, sedangkan S (streptomisin) diberikan ketika terjadi gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh paduan H,R,Z. HRZE yang merupakan obat sisipan yang diberikan setiap hari selama 1 bulan. Obat sisipan diberikan jika pada akhir tahap intensif BTA penderita tetap positif. Selanjutnya, diteruskan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari HRE yang diberikan tiga kali dalam seminggu selama 5 bulan.

Tabel II.3 Dosis OAT Kategori 2 (Kemenkes, 2014)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniasid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Etambutol		Streptomisin injeksi	Jumlah hari/kali menelan obat
					Tablet @250 mg	Tablet @400 mg		
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	-	0.75 g	56
	1 bulan	1	1	3	3	-	-	28
Lanjutan	5 bulan	2	1	-	1	2	-	60

2.11.2.3. Kategori anak : 2(HRZ) / 4(HR) atau 2HRZA(S) / 4-10HR

Tahap intensif terdiri dari HRZ atau HRZA(S) yang diberikan setiap hari selama 2 bulan, yang kemudian dilanjutkan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari HR yang diberikan selama 4 atau 4 sampai dengan 10 bulan.

(Kemenkes, 2014)

2.11.3. Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama

Tabel II.4 Kisaran Dosis OAT Lini Pertama (Kemenkes, 2014)

OAT	Dosis			
	Harian		3x / minggu	
	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maksimum (mg)	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maksimum/hari (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (5-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

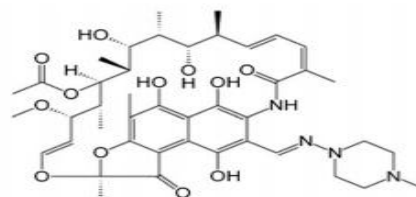
Catatan:

- Pemberian streptomisin untuk pasien yang berumur >60 tahun atau pasien dengan berat badan <50 kg mungkin tidak dapat mentoleransi dosis >500mg/hari. Beberapa rujukan menganjurkan penurunan dosis menjadi 10mg/kg/BB/hari.

**Tabel II.5 Efek Samping OAT Lini Pertama dan Penatalaksanaan
(Kemenkes, 2014)**

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Minor		
Mual dan sakit perut	H, R, Z	OAT diminum sebelum tidur, jika keluhan tetap ada maka diminum dengan sedikit makanan, jika keluhan semakin berat maka segera dirujuk ke dokter
Nyeri sendi	Z	Beri aspirin, parasetamol atau obat anti radang non steroid
Kesemutan hingga rasa terbakar di telapak kaki atau tangan	H	Beri vitamin B6 (piridoxin) 50 – 75 mg per hari
Warna kemerahan pada urine	R	Diperlukan penjelasan kepada pasien
Flu sindrom (demam, menggigil, lemas, sakit kepala, nyeri tulang)	R	Pemberian rifampisin dirubah dari intermiten menjadi setiap hari
Mayor		
Bercak kemerahan kulit (<i>rash</i>) dengan atau tanpa rasa gata	H, R, Z, S	Bila keluhan gatal tanpa <i>rash</i> dan tidak ada penyebab lain, maka diberikan antihistamin, namun jika keluhan disertai <i>rash</i> semua OAT harus dihentikan dan segera rujuk kepada dokter.
Gangguan pendengaran dan gangguan keseimbangan	S	Streptomisin dihentikan
Ikterus tanpa penyebab lain	H, R, Z	Semua OAT dihentikan sampai ikterus menghilang
Bingung dan mual muntah (dicurigai terjadi gangguan fungsi hati apabila disertai ikterus)	Semua jenis OAT	Semua OAT dihentikan, segera lakukan pemeriksaan fungsi hati.
Gangguan penglihatan	E	Etambutol dihentikan
Purpura, renjatan (syok), gagal ginjal akut	R	Rifampisin dihentikan
Penurunan produksi urine	S	Streptomisin dihentikan

2.11.3.1. Rifampisin



Gambar 2.8 Struktur Kimia Rifmpisin

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Rifampisin pertama kali ditemukan pada tahun 1957 oleh pekerja di Laboratorium Lepetit yang diperoleh dari budi daya fermentasi *Ammycolatopsis rifamycinica* (dihasilkan dari *Streptomyces mediterranei*) sebagai antibiotik yang bersifat bakterisida yang tinggi. Rifampisin pertama kali dikembangkan secara parental namun pada tahun 1965 rifampicin sudah diabsorpsi baik secara oral dan telah disetujui oleh FDA pada tahun 1971 (Jakko van Ingen, *et.al.* 2011). Rifampisin dalam pengobatan sebagai antituberkulosis memiliki aktivitas sebagai agen sterilisasi yang sangat baik (Mahboub B.H dan Vats M.G., 2013).

Mekanisme kerja. Rifampisin mengandung inti aromatik yang berada di kedua sisi yang dijembatani oleh senyawa alifatik. Menurut Wade and Zhang, 2004, rifampisin bersifat lipofilik mudah berdifusi melintasi membran sel dari *M.tuberculosis*. Aktivitas bakterisidalnya mampu menghambat transkripsi yang berikatan dengan DNA dependent-RNA polimerase (DdRp) dengan afinitas yang tinggi (Anastasia S. Kolyva dan Petros C. Karakousis, 2012). Rifampisin diabsorpsi dengan baik dari saluran cerna. Untuk masuk ke dalam darah, rifampisin harus melewati membran enterosit. Membran ini mengandung Polyglycoprotein (PGP) yang merupakan transporter efflux. PGP akan mengikat dan selanjutnya menghidrolisa ATP untuk menghasilkan energi yang digunakan untuk transport rifampisin melintasi membran sel (46). Rifampisin merupakan substrat dan menginduksi protein PGP yang disandi sebagai gen ATP Binding Cassette, Subfamily B, member 1 (ABCB1) atau juga dikenal dengan nama lain yaitu gen Multidrug Resistance 1 (MDR1). Rifampisin yang telah lolos dari pompa efflux PGP akan masuk ke dalam saluran darah, selanjutnya oleh transporter Organic Anion Polypeptide 1B1 (OATP1B1) yang terletak di membran basolateral diangkut masuk ke dalam hepatosit. OATP1B1 merupakan transporter influx yang disandi sebagai gen Solute Carrier Organic Anion transporter family, member 1B1 (SLCO1B1). Didalam hepatosit, rifampisin dimetabolisme dan atau dipompa keluar melalui PGP ke saluran empedu untuk dieliminasi. Rifampisin dimetabolisme oleh enzim esterase menjadi turunan desasetil, selanjutnya bentuk utuh dan

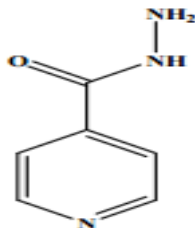
metabolit diekskresi kedalam saluran empedu dan dieliminasi kedalam feses (Sampurno O.D, 2015).

Farmakokinetik. Rifampisin di absorpsi baik di saluran cerna. Dosis harian tunggal 600 mg rifampicin menghasilkan konsentrasi serum 7.0 µg/mL 90 menit setelah konsumsi atau 8.80-12.0 µg/mL setelah 2 jam konsumsi, jauh di atas 0.2 µg/mL yang merupakan rata-rata konsentrasi hambat minimum (MIC) dari *M. tuberculosis*. Dosis 600 mg telah dipastikan mencapai kadar darah terapeutik (sama dengan atau di atas MIC) selama 24 jam setelah pemberian (Jakko van Ingen, *et.al.* 2011). Rifampisin dengan konsentrasi 0.005-0.2 µg/mL bisa menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis* secara *in vitro*. C_{max} ketika diberikan secara per oral adalah 2-4 jam dengan bioavailabilitas 93% yang akan menurun menjadi 68% setelah terapi selama 3 minggu dalam dosis tunggal. Waktu paruh dari rifampisin adalah 1-4 jam (EM Sutrisna, 2015).

Efek samping. Efek samping rifampisin pada umumnya tidak terlalu serius namun jika efek samping tersebut berpotensi menjadi lebih serius maka pengobatan dengan tuberkulosis dapat dihentikan. Rifampisin dengan dosis 8-10 mg/kg/hari dengan mekanisme menghambat DNA dependen RNA polimerase memberikan efek samping yang sering terjadi yaitu gangguan GIT (seperti mual, muntah, dan nafsu makan menurun), flu sindrom, urine berwarna merah dan reaksi hipersensitivitas (Dr. Umeshchandra C.H., *et.al.*, 2016).

Interaksi obat. Mayoritas obat akan mengalami metabolisme melalui enzim sitokrom P450 (CYP), terutama CYP3A4. Mekanisme dari rifampisin adalah dengan menginduksi enzim CYP3A4 dimana akan mempengaruhi farmakokinetik dari rifampisin jika rifampisin dikonsumsi bersamaan dengan obat antikanker seperti cabazitaxel, navitoclax, cabozantinib, cediranib, idelalisib, dan romidepsin yang juga di metabolisme oleh CYP3A4 (Srinivas N.R., 2016).

2.11.3.2. Isoniazid



Gambar 2.9 Struktur Kimia Isoniazid

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Isoniazid merupakan salah satu obat yang penting dalam pengobatan TB. Obat ini mulai digunakan sejak tahun 1952. Struktur isoniazid cukup sederhana dimana terdapat cincin piridin dan kelompok hydrazine (Arbex M. A., *et.al.*, 2010). Isoniazid adalah obat yang paling efektif dan spesifik dalam pengobatan TB. Isoniazid hanya aktif terhadap pertumbuhan basil tuberkel dan tidak aktif pada basil non replikasi dan pada kondisi anaerob (Mahboub B.H dan Vats M.G., 2013). Isoniazid dapat membunuh 95% organisme dalam 2 hari pertama pengobatan (Joshi J.M., 2011).

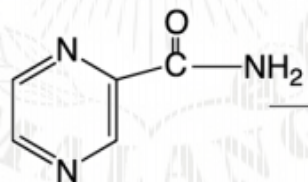
Mekanisme kerja. Isoniazid bersifat sebagai bakterisida dengan mekanisme menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan komponen dinding sel dari *M.tuberculosis*. Asam mikolat sangat penting untuk kelangsungan hidup bakteri (Susmita S., *et.al.*, 2016). Isoniazid yang rentan terhadap reaksi oksidatif yang dikatalis oleh katalase peroksidase (katG). Isonicotinoyl-NAD merupakan prodrug dari isoniazid yang dikatalis oleh katG. Isonicotinoyl-NAD berikatan dengan InhA (reduktase protein karie enoil asil) yang dapat menghambat biosintesis asam mikolat sehingga mengalami lisis (Cui Z. J., *et.al.*, 2016).

Farmakokinetik. Bioavaibilitas dari izoniazid akan menurun dengan adanya makanan sehingga obat ini sangat baik bila diminum saat perut kosong. C_{max} dari isoniazid adalah 5.9 mg/L dengan rata-rata AUC 26 mg.h/L. Ikatan protein isoniazid sangat rendah yaitu <10% dengan T_{max} dan $t_{1/2}$ adalah 1 jam dan 2.8 jam, namun akan lebih lama berkisar 3.4 jam jika acetylatornya bekerja lambat dan berkisar 1.6 jam jika acetylatornya bekerja secara cepat (Chigusta E., *et.al.*, 2013).

Efek samping. Isoniazid bila digunakan sebagai profilaksis dengan dosis 10 mg/kg/hari dengan dosis maksimum 300 mg jarang menyebabkan efek samping pada individu dengan tanpa penyakit hati dan gagal ginjal. Adapun efek samping mayor yang mungkin terjadi adalah psychosis, konfusif, koma, gangguan mental, vaskulitis, peripheral neuropathy, hepatitis, dan sindrom lupus, sedangkan efek samping minor yaitu mual, muntah, arthralgia, pusing, insomnia, agitasi, anxietas, jerawat pruritus dan demam (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

Interaksi obat. Obat antasida dapat meningkatkan pH lambung dan memperlambat absorpsi dari isoniazid sehingga obat ini dapat diberikan 1 jam setelah konsumsi isoniazid. Isoniazid merupakan inhibitor dari sitkrom P450 (CYP450) sehingga dapat meningkatkan kadar plasma pada obat-obat tertentu yang memiliki toksisitas tinggi. Obat-obat yang dimaksudkan diantaranya adalah obat antikonvulsan, golongan benzodiazepin (diazepam dan triazolam), teofilin, asam valproat, disulfiram, paracetamol, dan antikoagulan oral. Penggunaan bersamaan antara isoniazid dengan levodopa dapat menyebabkan hipertensi, palpitasi dan flushing pada wajah (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

2.11.3.3. Pirazinamid



Gambar 2.10 Struktur Kimia Pirazinamid

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Pirazinamid (PZA) merupakan analog dari nicotinamid yang pertama kali disintesis pada tahun 1936 sebagai obat anti tuberkulosis. Sebelum tahun 1970-an PZA digunakan sebagai obat TB lini kedua untuk pengobatan TB yang resisten terhadap obat atau dalam pengobatan TB kambuh karena toksisitas hati yang disebabkan karena dosis PZA yang tinggi yaitu 3.0 g. McDermott kemudian melakukan uji pada tikus dengan dosis 1.5-2.0 g sehari dimana pada pengujian tersebut memberikan hasil bahwa PZA dapat mempersingkat pengobatan TB dari 12 bulan menjadi 9 bulan dan bila

dikombinasi dengan rifampisin menjadi 6 bulan, sehingga sampai sekarang PZA digunakan sebagai obat antituberkulosis lini pertama (Zhang Y., *et.al*, 2013). Pirazinamid memiliki kemampuan dalam menghambat basil semi-dormant yang berada dalam lingkungan asam (Mahboub B.H dan Vats M.G., 2013).

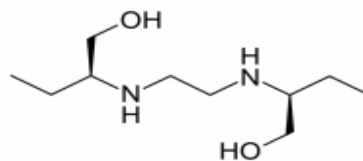
Mekanisme kerja. Pirazinamid bersifat bakterisida dan merupakan prodrug yang dikonversi ke bentuk asam pyrazinoic (POA) oleh enzim pyrazinamidase. Aktivitas pirazinamid berkaitan dengan lingkungan pH dari basil tuberkulosis yaitu dengan meningkatkan keasamaan pada basil. Pirazinamid masuk ke basil dengan cara difusi pasif yang kemudian dikonversi ke dalam POA. Pirazinamid aktif dalam kondisi asam sehingga ketika di dalam sel, POA bekerja dengan menghambat sintesis asam lemak dalam bakteri yang terlibat dalam biosintesis asam mikolat (Zhang Y., *et.al*, 2013).

Farmakokinetik. Pirazinamid di absorpsi dengan baik secara per oral dan dimetabolisme di hati yang kemudian di ekskresikan melalui ginjal. Obat ini cepat di absorpsidengan $T_{max} < 1$ jam dan meningkat 3 jam jika dikonsumsi bersamaan makanan terutama yang tinggi lemak (Chigutsa E., 2013). Rata-rata C_{max} berkisar 30-50 $\mu\text{g/mL}$ dengan dosis 20-25 mg/kg dan $t_{1/2}$ yaitu 9-10 jam (Raviglione C.M, 2010). Bioavailabilitas pyrazinamid $> 90\%$ dengan ikatan antar proteinnya yaitu 10-20% (Hickey J. A, 2016).

Efek samping. Pyrazinamid merupakan OAT lini pertama dengan efek samping major yang lebih besar daripada isoniazid, rifampisin, dan etambutol. Efek samping yang banyak terjadi adalah ruam, hepatitis, GI, hiperuricemia dan arthralgia. Arthralgia terjadi karena terjadi peningkatan kadar asam urat yang disebabkan peningkatan reabsorpsi asam pirazinoat di tubular (Sarkar S., *et al*, 2016).

Interaksi obat. Probenecid, rifampisin, isoniazid dan etionamid berpotensi menimbulkan toksik dari pyrazinamid. Kombinasi pyrazinamid dengan zidovudine dapat menurunkan efek dari pyrazinamid. Antagonis pyrazinamid merupakan efek dari probenecid dan menurunkan kadar konsentrasi dari cyclosporine. Pyrazinamid juga dapat meningkatkan kadar asam urat bila dikombinasi dengan allopurinol dan colchicine (Arbex A.M., *et al.*, 2010).

2.11.3.4. Etambutol



Gambar 2.11 Struktur Kimia Ethambutol

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Etambutol (dextro-2,2',9-(ethylenediimino)-di-1-butanol) merupakan antibiotik spektrum sempit yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis (Park K.Y., *et.al.*, 2012). Etambutol telah dikenal sejak tahun 1966 sebagai lini pertama dalam pengobatan tuberkulosis dan bersifat bakteriostatik (Palomino J. C., *et.al.*, 2014). Etambutol hanya memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan basil, namun tidak berpengaruh pada basil non replikasi (Mahboub B.H dan Vats M.G., 2013).

Mekanisme kerja. Etambutol bekerja pada jalur utama yaitu biosintesis arabinogalactan dengan mengambat polimerasi arabinan pada dinding sel bakteri. Etambutol juga menghambat metabolisme RNA, transfer asam mikolat ke dalam dinding sel bakteri, sintesis fosfolipid dan biosintesis spermidine (Kolyva S. A. dan Karakousis P. C., 2012)

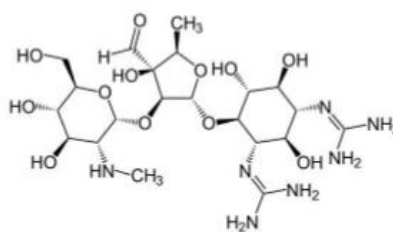
Farmakokinetik. 80% dari dosis etambutol diabsorpsi di GI tract dan di ekskresi melalui feses (Sarkar S., *et.al.*, 2016). Pada dosis 20 mg/kg BB, C_{max} rata-rata etambutol adalah 1.26 $\mu\text{g/ml}$ dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) 3.59 jam. Rata-rata AUC_{0-8} etambutol adalah 5.09 $\mu\text{g.h/ml}$ (Bekker A., *et.al.*, 2016). Absorpsi etambutol cukup lambat dengan T_{max} 2.5 jam ketika perut kosong dan akan meningkat hingga 3.2 jam jika bersamaan makanan. Ikatan protein dari obat ini adalah 20-30% (Chigusta E., 2013).

Efek samping. Secara umum efek samping etambutol dapat dtoleransi. Umumnya efek samping etambutol adalah *dose dependent* dan *time dependent* dan biasanya pada dosis tinggi 15mg/kg yaitu *retrobulbar neuritis*. Efek samping yang lain berupa *symptoms* yaitu mual, muntah, nyeri abdominal, hepatoksisitas, *hematological symptoms* (eosinophilia, neutropenia, dan

thrombocytopenia), *cardiovascular symptoms* (myocarditis and pericarditis), *neurological symptoms* (sakit kepala, lemas, dan gangguan mental), asam urat, dan hipersensitivitas (ruam, arthralgia, dan demam) (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

Interaksi obat. Antasida dapat menurunkan konsentrasi maksimum dari etambutol sebanyak 28%. Antasida harus diberikan dengan interval waktu yang panjang. Obat lain yang menimbulkan interaksi adalah ethionamide. Ethionamide dapat memperhebat toksisitas dari etambutol (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

2.11.3.5. Streptomisin



Gambar 2.12 Struktur Kimia Streptomisin

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Streptomisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang pertama kali digunakan dalam pengobatan TB. Streptomisin dihasilkan dari isolasi mikroorganisme yaitu *Streptomyces griseus* (Silva dan Palomino J.C., 2011). Streptomisin awalnya digunakan sebagai obat lini pertama yang digunakan pada regimen awal, namun prevalensi resistensi terhadap streptomisin di dunia banyak terjadi sehingga sekarang streptomisin hanya digunakan pada kondisi khusus seperti intoleransi atau resistensi (CDC, 2013). WHO merekomendasikan streptomisin pada kategori 2 dimaksudkan untuk mencegah terjadinya resistensi dan infeksi HIV (Jones-Lopez E.C. *et.al.*, 2011)

Mekanisme kerja. Streptomisin bersifat bakterisida dengan mekanisme kerja yaitu menghambat pembentukan protein dengan berikatan pada ribosom S12 dan 16S rRNA secara irreversible. S12 dan 16S rRNA merupakan konstituen dari 30S subunit ribosom pada bakteri (Jagielski T., *et.al.*, 2014)

Farmakokinetik. Absorpsi streptomisin lebih cepat dengan eliminasi lebih lambat ketika diberikan secara injeksi IM daripada per oral, sehingga

pemberian secara IV atau IM lebih baik daripada oral (He P., *et.al.*, 2012). Pemberian streptomisin dengan dosis 15 mg/kg mencapai konsentrasi maksimal 35-45 mg/liter dengan waktu paruh 3 jam. AUC dan T_{max} dari streptomisin adalah 196.7 mg.h/liter dan 1 jam (Park S., *et.al.*, 2015). Bioavailabilitas streptomisin akan meningkat dengan pemberian injeksi yaitu 84%-88% dengan ikatan antar protein sebesar 30%-34% (Hickey A.J., 2016).

Efek samping. Ototoksisitas, neurotoksisitas dan nefrotoksisitas merupakan efek samping dari penggunaan streptomisin. Vertigo, ataxia, tinnitus dan gangguan pendengaran adalah gejala dari ototoksisitas. Resiko efek samping ini akan meningkat pada pemberian dosis yang tinggi dan umur di atas 40 tahun. Neurotoksisitas biasanya ditandai dengan terjadinya kesemutan ketika sediaan telah di injeksikan. Pasien dengan myasthenia pemakaian streptomisin perlu dihindari karena dapat mempotensi terjadinya hambatan pada neromuscular (*neuromuscular blocking agent*) (MOH Clinical Practice Guidelines, 2016).

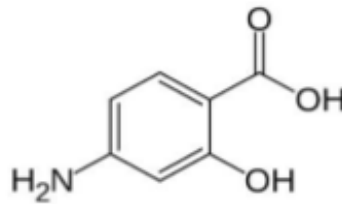
Interaksi obat. Efek samping otoksisitas dan nefrotoksisitas dari streptomisin akan meningkat jika streptomisin digunakan bersamaan dengan antibiotik golongan aminoglikosida lain, amphotericin B, cephalosporin, cyclosporin, cisplatin, furosemid dan vancomycin (Clinical Practice Guidelines, 2012).

2.11.4. Obat Anti Tuberkulosis Lini Kedua

Tabel II.6 Dosis OAT Lini Kedua (Permenkes, 2013)

OAT	Berat Badan (BB)			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg
Pirazinamid	20-30 mg/kg/hari	750-1500 mg	1500-1750 mg	1750-2000 mg
Kanamisin	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Etambutol	20-30 mg/kg/hari	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Kapreomisin	15-20mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Levofloksasin	7.5-10 mg/kg/har	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moksifloksasin	7.5-10 mg/kg/har	400 mg	400 mg	400 mg
Sikloserin	15-20mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Etionamid	15-20mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
PAS	150 mg/kg/hari	8 g	8 g	8 g

2.11.4.1. Asam Para Amino Salisilat (PAS)



Gambar 2.13 Struktur Kimia PAS

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Mekanisme kerja. Para Amino Salisilat (PAS) memiliki kesamaan struktur dengan para-aminobenzoic acid (PABA) sehingga memiliki mekanisme kerja yang mirip. PAS menghambat sintesis folat tepatnya dihidropteroat sintase (DHPS). Jalur folat menghasilkan tetrahidrofolat pada prokariotik dan eukariotik dimana tetrahidrofoat dibutuhkan oleh bakteri untuk sintesis tRNA yang penting untuk sintesis protein (Zheng J., *et.al.*, 2013).

Farmakokinetik. Pemberian dosis 2 *para*-Aminosalicylic acid dengan dosis 4 g dua kali sehari memberikan hasil farmakokinetik yang berbeda dengan dosis 8 g yang diberikan satu kali sehari. Dosis 4 g dari PAS, menghasilkan C_{max} , AUC_{0-12} , dan T_{max} yaitu 61 (10-112) $\mu\text{g/ml}$, 428 (119-934) $\mu\text{g.h/ml}$ dan 4.0 (0.0-12) h. Dosis 8g menghasilkan C_{max} , AUC_{0-12} , dan T_{max} yaitu 80 (21-135) $\mu\text{g/ml}$, 652 (161-1055) $\mu\text{g.h/ml}$ dan 8.0 (3.0-12.1) h (Sherwin K. B. Sy., *et.al.*, 2015).

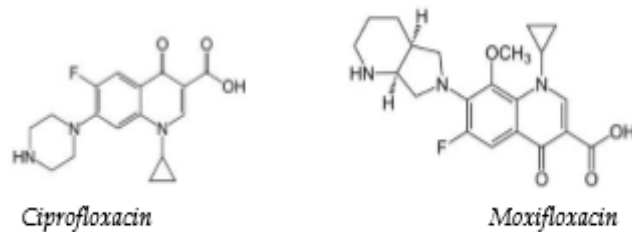
Efek samping. Efek samping PAS yang banyak terjadi adalah gangguan GI tract (anorexia, diare, mual dan muntah) dan hipotiroidisme. Hipotiroidisme terjadi jika obat ini dikombinasikan dengan etionamid (WHO,2016).

Interaksi obat. Digoxin dapat menyebabkan penurunan absorpsi dari PAS dan Etionamid dapat meningkatkan resiko hepatotoksisitas dan hipotiroidism pada pasien yang mengkonsumsi *para-aminosalicylic acid*. Isoniazid dapat meningkatkan kadar serum dari PAS. Penggunaan dengan ACE inhibitor dapat menurunkan efek antihipertensi dan penggunaan CCB dapat meningkatkan efek antikoagulan dari PAS. Potensi efek samping GI tract dari PAS akan meningkat seiring penggunaan dengan obat-obatan inhibitor

karbonat anhidrase, kortikosteroid sistemik dan golongan NSAID non selective kecuali diklofenak. PAS dapat mengurangi efek diuretik loop, dan sebaliknya loop diuretik dapat meningkatkan kadar serum dari asam para-aminosalisilat. PAS juga dapat meningkatkan efek hipoglikemik dari sulfonilurea, serta meningkatkan resiko perdarahan bila diberikan bersamaan dengan antikoagulan oral, trombolitik, atau salisilat (Arbex M.A., *et.al.*, 2010).

2.11.4.2. Floroquinolon

Fluoroquinolones (moxifloxacin, gatifloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, ofloxacin, dan ciprofloxacin) adalah antibiotik bakterisida dengan aktivitas yang sangat baik terhadap *M. tuberculosis* yang saat ini digunakan sebagai obat lini kedua dalam pengobatan TB (Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012). Levofloxacin dosis tinggi, moxifloxacin dan gatifloksacin merupakan generasi floroquinolon yang sekarang banyak digunakan karena ofloxacin dan ciprofloxacin akan dihapus dari regimen MDR-TB terkait dengan efektivitas dari kedua obat tersebut (WHO, 2016). Dosis levofloxacin dan moxifloxacin adalah 10-15 mg/kg/hari dan 400 mg/hari (Horsburgh, C. R., *et.al.*, 2015)



Gambar 2.14 Struktur Kimia Siprofloksasin dan Moksifloksasin

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Mekanisme kerja. Aktivitas floroquinolon dengan menghambat dua enzim pada bakteri yaitu DNA girase dan topoisomerase IV, yang memiliki peran penting dalam replikasi DNA. Kuinolon mengikat secara kompleks dari enzim-enzim ini yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan DNA dan kematian sel pada bakteri (Baietto L., *et.al.*, 2014).

Farmakokinetik. Pemberian secara oral akan cepat di absorpsi di usus dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. Ekskresi dari floroquinolon yaitu di ekskresikan melalui ginjal (**Tabel II.6**) (Baietto L., *et.al.*, 2014).

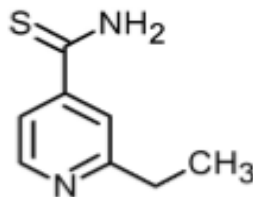
Tabel II.7 Farmakokinetik Golongan Floroquinolon
(Baietto L., *et.al.*, 2014)

Golongan Floroquinolon	Ikatan Protein (%)	Vd (L/kg)	Absorpsi GI (%)	Metabolisme (%)	<u>Ekskresi (%)</u> Ginjal
Ciprofloxacin	20-40	-	70	-	40-50
Levofloxacin	24-38	1.1	100	terbatas pada liver	87
Moxifloxacin	48	3.6	-	52	40
Ofloxacin	32	-	98	terbatas pada liver	65-80
Genifloxacin	60-70	1.6-12.1	71	terbatas pada liver	36

Efek samping. Moxifloxacin beresiko terjadinya *QT prolongation* jika dikombinasikan dengan obat yang memiliki efek yang sama (bedaquine dan delamanid). Cardiotoksisitas merupakan efek samping dari levofloxacin dan gatifloxacin yang perlu di monitoring (WHO, 2016). Efek yang sering muncul yaitu gangguan GI tract (mual, muntah, anorexia, perut tidak nyaman dan diare) (Arbex M.A., *et.al.*, 2010).

Interaksi obat. Antasida mengandung kalsium, aluminium atau magnesium yang dapat mengganggu absorpsi serta konsentrasi dari floroquinolon sehingga floroquinolon di berikan setelah 2 jam penggunaan anatasid. Suplemen vitamin juga mengandung zinc atau besi yang mengganggu absorpsi floroquinolon. Floroquinolon dapat meningkatkan kadar serum dari teofilin, glibenklamid, cyclosporine serta antikoagulant oral. Penggunaan bersamaan dengan NSAIDS dapat meningkatkan stimulasi CNS dan mempotensi terjadinya kejang (Arbex M. A., *et.al.*, 2010)

2.11.4.3. Etionamid



Gambar 2.15 Struktur Kimia Etionamid

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Mekanisme kerja. Etionamid adalah senyawa sintetik yang memiliki kemiripan struktur dengan isoniazid (INH). Etionamid merupakan prodrug yang di aktivasi oleh EthA monooxygenase. Kemiripan struktur ini menyebabkan aktivitas dari etionamid mirip dengan INH yaitu dengan menghambat sintesis asam mikolat dengan mengikat InhA ACP reduktase. Daya hambat bakteri atau yang biasa disebut MIC dari etionamid adalah >50 mg/L (Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012).

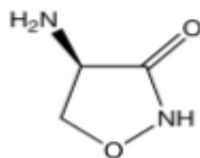
Farmkokinetik. Pemberian secara oral dapat meningkatkan absorpsi dari etionamid. Etionamid di distribusikan ke seluruh tubuh dengan waktu paruh 2-3 jam (Chhabra, *et.al.*, 2016). Pada pasien yang menderita tuberkulosis akan memiliki volume distribusi dan klirens yang lebih rendah yaitu 3,22 L/kg dan 1,88 L/h/kg dibandingkan dengan orang sehat. Oleh karena itu, ini mengakibatkan nilai AUC yang lebih rendah 3,95 mcgh / mL (Vale N., *et.al.*, 2013).

Efek samping. Efek samping yang sering muncul dari obat ini adalah iritasi GI tract yang intens, hypothyroidism dengan gondok pada pengobatan dengan durasi yang panjang, disfungsi hati, peripheral neuropathy; gejala kejiwaan; ginekomastia, gangguan menstruasi, jerawat dan sakit kepala (Chhabra N., *et.al.*, 2016).

Interaksi obat. Bioavailabilitas etionamid akan berkurang jika diberikan bersamaan dengan makanan. Penggunaan bersamaan etionamid dengan terizidone atau isoniazid dapat meningkatkan resiko terjadinya neurotoksik (halusinasi, tremor, depresi, psikosis, kejang dan peripheral neuropathy). Hipotiroidisme dan hepatotoksik terjadi jika penggunaan etionamid diberikan

dengan PAS (asam para amino salisilat). Konsumsi alkohol dengan etionamid akan menyebabkan terjadinya reaksi psikotik (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

2.11.4.4. Sikloserin



Gambar 2.16 Struktur Kimia Sikloserin

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

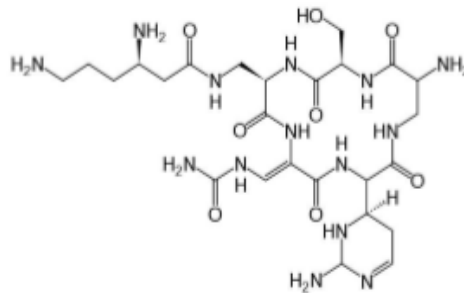
Mekanisme kerja. Sikloserin adalah antibiotik spektrum luas yang merupakan lini kedua pada pengobatan tuberkulosis. Antibiotik ini bersifat bakteriostatik dan digunakan secara per oral dengan dosis 250-500 mg dua kali sehari (Saraf G., *et.al.*, 2015). Sikloserine merupakan analog dari d-alanin yang aktivitasnya dengan mengganggu sintesis peptidoglikan dengan menghambat enzim d-alanin racemase (AlrA) dan d-alanin:d-alanin ligase (DDL)(Kolyva A.S dan Karakousis P.C., 2012).

Farmakokinetik. Pemberian sikloserin dengan dosis 250-500 mg menghasilkan T_{max} , C_{max} , dan $t_{1/2}$ yaitu 2 jam, 20-35 mg/liter, dan 7 jam (Park S.I., *et.al.*, 2015). Absorpsi sikloserin akan meningkat jika diberikan secara per oral. Sikloserin didistribusikan ke seluruh cairan tubuh termasuk CSF dan 2/3 dari dosis akan dirubah pada jalur ginjal (Chhabra N., *et.al.*, 2012).

Efek samping. Efek samping sikloserin yang sering terjadi adalah neuropati perifer; CNS depression dan reaksi psikotik (Chhabra N., *et.al.*, 2012). Neuropati perifer lebih umum terjadi pada pasien dengan diabetes, penggunaan alkohol yang berlebihan, malnutrisi, dan infeksi HIV. Piridoksin digunakan sebagai obat tambahan ketika pemberian dosis tinggi isoniazid, sikloserin, thionamide atau linezolid (Lange C., *et.al.*, 2016).

Interaksi obat. Penggunaan sikloserin dengan etionamid dan isoniazid dapat mempotensi terjadinya efek neurotoksik dan penggunaan bersamaan dengan fenitoin dan antikoagulan dapat meningkatkan kadar serum dari kedua obat tersebut. Floroquinolon dapat memperburuk efek CNS (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

2.11.4.5. Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin



Gambar 2.17 Struktur Kimia Kapreomisin

(sumber : Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012)

Mekanisme kerja. Aminoglikosida yang meliputi amikasin (AMK) atau kanamisin (KAN) dan polipeptida siklik kapreomisin (CAP) adalah pengobatan TB-MDR yang diberikan dalam bentuk injeksi. Meskipun berasal dari golongan obat antibiotik yang berbeda, namun mekanisme dari kedua obat ini sama yaitu memiliki aktivitas pada translasi protein (Mahboub B.H dan Vats M.G., 2013). AMK dan KAN bekerja dengan menghambat sintesis protein dengan mengganggu struktur pada 16S rRNA. Obat golongan aminoglikosida adalah antibiotik yang bersifat antibiotik konsentrasi dependent dimana pembunuhan antibiotik tergantung konsentrasi yang diberikan (Baietto L., *et.al.*, 2014). Mekanisme CAP menyerupai AMK dan KAN yaitu dengan menghambat sintesis protein melalui modifikasi struktur dari ribosom 16S pada rRNA (Kolyva A.S dan Karakousis P.C, 2012).

Farmakokinetik. Obat golongan aminoglikosida hanya dapat diberikan secara parenteral, kecuali jika di indikasikan pada infeksi usus atau untuk dekontaminasi. Ikatan protein dari aminoglikosida sangat lemah yaitu 0-30% dengan waktu paruh sekitar 2 jam. Volume distribusinya juga rendah yaitu $<0.3 \text{ L/kg}$ sehingga obat ini didistribusikan dalam plasma darah. Aminoglikosida diekskresikan melalui ginjal dan sedikit melalui empedu (Baietto L., *et.al.*, 2014). C_{\max} dari CAP yang diberikan secara IV dengan dosis 1000 mg/hari adalah $30\text{--}40 \text{ mg.L}^{-1}$ (Lange C., *et.al.*, 2016).

Efek samping. Efek samping yang sering terjadi dari pengobatan secara injeksi (AMK, KAN, CAP) adalah ototoksisitas dan nefrotoksisitas, sehingga perlu dilakukan monitoring terhadap fungsi ginjal dan pendengaran.

(Lange C., *et.al.*, 2016). Ruam kulit, hipersensitivitas dan nefropati perifer juga dapat terjadi (WHO, 2016).

Interaksi obat. CAP tidak boleh diberikan bersamaan dengan agent pemblok neuromuskular, aminoglikosida. Ototoksisitas dan nefrotoksisitas dari aminoglikosida akan meningkat jika diberikan bersamaan dengan amfoterisin B, vankomisin, cephalosporin, cisplatin, dan loop diuretik (asam ethacrynic dan furosemid). Administrasi aminoglikosida dengan agen pemblok neuromuskular dapat menyebabkan depresi respirasi karena otot pernapasan yang melemah (Arbex M. A., *et.al.*, 2010).

2.11.5. Terapi Penunjang pada Tuberkulosis

2.11.5.1. **Piridoksin (Vitamin B6)**

Penggunaan piridoksin direkomendasikan untuk semua pasien dewasa yang sedang menjalani pengobatan TB yang di indikasikan sebagai pencegahan terjadinya periferal neuropathy. Dosis vitamin B6 25 mg/hari, namun jika pasien sudah mengalami periferal neuropathy maka dosis harus dinaikkan menjadi 50-75 mg (maksimum 200 mg) hingga gejala berkurang dan kemudian diturunkan lagi menjadi 25 mg/hari (Dr. Motsoaledi A., 2014)

2.11.5.2. **Steroid**

Penggunaan steroid direkomendasikan pada TB extrapulmonal, TB meningitis dan parikarditis. Terapi steroid diberikan dengan dosis tinggi selama 2-4 minggu. Pemberian steroid secara bertahap tergantung kemajuan klinis pasien (Dr. Motsoaledi A., 2014).

2.11.5.3. **Vitamin D**

Pengobatan dengan vitamin D pada pasien TB dapat mempercepat penyembuhan, mengurangi kekambuhan, dan mengurangi peradangan, serta mencegah kerusakan paru-paru permanen (Wallis R.S and Zunla A., 2016).

2.11.6. Terapi Kombinasi Dosis Tetap (KDT)

KDT adalah pil yang mengandung lebih dari satu bahan aktif obat, kemungkinan dapat berisi dua, tiga atau bahkan 4 bahan aktif dalam satu tablet. Kombinasi KDT menurut WHO yaitu dua-obat (INH + RIF dan INH + ethambutol), formulasi tiga obat (INH + RIF + etambutol dan INH + RIF + pirazinamid) dan formulasi empat-obat (INH + RIF + ethambutol + pirazinamid). Penelitian farmakokinetik terkait absorpsi, konsentrasi plasma serta parameter lain mirip dengan formulasi obat tuberkulosis yang diberikan secara tunggal (Albanna A.S., *et.al.*, 2012)

Penggunaan KDT diberikan dengan alasan untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan dan mengurangi terjadinya resistensi obat pada pasien karena jumlah obat yang di gunakan oleh pasien sangat berkurang, sehingga memungkinkan untuk meningkatkan kepuasan pasien dan menurunkan terjadinya *medication error*, dapat mengurangi biaya, kesalahan persepsian dan efisiensi dalam sistem persediaan obat dapat ditingkatkan karena pesanan obat lebih sedikit. Selain itu, keuntungan dari KDT yaitu pasien dapat menjalani pengobatan yang sederhana, dapat mengelola obat dan menurunkan probabilitas dari pengobatan monoterapi. Kelemahan dari KDT yaitu sulit dalam mengidentifikasi hubungan antara reaksi obat yang merugikan dan salah satu komponen obat KDT jika kemungkinan terjadinya toksisitas dan kesulitan dalam penyesuaian dosis (Gallardo C.R., *et.al.*, 2016)

Dosis untuk KDT disesuaikan dengan berat badan pasien. Satu (1) paket untuk satu (1) pasien dalam satu (1) masa pengobatan dan kategori pemberian obat juga sama seperti OAT tunggal yang terdiri dari kategori 1 (2(HRZE) / 4(HR)3) dan kategori 2 (2(HRZE)S / (HRZE) / 5(HR)3E3)) (Kemenkes, 2014).

Tabel II.8 Dosis Paduan OAT KDT Kategori 1: 2(HRZE)/4(HR)3 (Kemenkes, 2014)

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30 – 37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55 – 70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥ 71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

**Tabel II.9 Dosis Paduan OAT KDT Kategori 2:
2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3**

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E(400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30 – 37 kg	2 tab 4KDT + 500 mg Streptomisin inj.	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT + 2 tab Etambutol
38 – 54 kg	3 tab 4KDT + 750 mg Streptomisin inj	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT + 2 tab Etambutol
55 – 70 kg	4 tab 4KDT + 1000 mg Streptomisin inj	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT + 2 tab Etambutol
≥ 71 kg	5 tab 4KDT + 1000mg Streptomisin inj.	5 tab 4KDT (> do maks)	5 tab 2KDT + 2 tab Etambutol

2.12. Terapi Non Farmakologi Tuberkulosis

Terapi pada penyakit tuberkulosis juga dapat diatasi dengan terapi penunjang yang sering disebut dengan terapi non farmakologi yaitu terapi selain menggunakan obat-obatan. Terapi ini sebagai terapi tambahan untuk menunjang keberhasilan pengobatan pasien. Adapun terapi yang dapat diberikan yaitu:

a. Terapi pembedahan atau operasi

Pembedahan dapat dilakukan dengan indikasi khusus. Umumnya terapi pembedahan dilakukan pada pasien dengan resisten terhadap beberapa obat atau pada pasien MDR-TB yang mengalami kerusakan pada sebagian atau keseluruhan dari paru-paru. Terapi pembedahan juga dapat dilakukan jika pasien beresiko mengalami morbiditas dan mortalitas contohnya, tersisa satu paru-paru atau satu lobus.

b. Meringankan jalan napas (sesak napas)

Pemberian O₂ pada pasien yang mengalami gangguan pernapasan dapat diberikan dengan tujuan yaitu untuk meringankan sesak nafasnya.

c. Dukungan keluarga sangat dibutuhkan pada pasien yang mengalami penyakit ini, karena pasien cenderung mengalami kondisi yang sangat sulit sehingga beresiko terjadinya ansietas atau depresi.

d. Makan makanan yang bergizi, bila dianggap perlu dapat diberikan vitamin tambahan (pada prinsipnya tidak ada larangan makanan untuk penderita

tuberkulosis, kecuali untuk penyakit komorbidnya) (Varaine F. *et.al.*, 2014).

e. Pengendalian dengan Alat Pelindung Diri

Petugas kesehatan menggunakan respirator dan pasien menggunakan masker bedah. Petugas kesehatan perlu menggunakan respirator ketika akan melakukan prosedur yang berisiko tinggi, misalnya bronkoskopi, intubasi, induksi sputum, aspirasi sekret saluran napas, pembedahan paru dan ketika akan memberi perawatan atau menangani pada pasien. Petugas kesehatan dan pengunjung perlu mengenakan respirator jika berada bersama pasien TB di ruangan tertutup. Penderita TB tidak perlu menggunakan respirator tetapi cukup menggunakan masker bedah untuk melindungi lingkungan sekitarnya dari droplet (Kemenkes 2014).

f. Penyuluhan pasien mengenai etika batuk/higiene respirasi (menutup tangan ketika batuk atau bersin, memakai masker dan mencuci tangan setelah batuk atau bersin) (Permenkes, 2013).

g. Pengendalian Lingkungan

Upaya peningkatan dan pengaturan aliran udara/ventilasi dengan menggunakan teknologi untuk mencegah penyebaran dan mengurangi/menurunkan kadar percik relik di udara (Kemenkes 2014).